

Ramipril – многофункционалният инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим

Д-р Йото Йотов, г. м.

Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Ramipril е създаден в края на 80-те години и много бързо се налага в клиничната практика за лечение на различни състояния в кардиологията и вътрешната медицина. Посочени са ползите от приложението на препарата в терапията на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност, подчертан е благоприятният му ефект за редуция на сърдечно-съдовия риск и на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при високорискови болни в големи продължителни многоцентрови проучвания. Ramipril успешно противодейства на прогресията на бъбречната недостатъчност и атеросклерозата и има превантивно действие по отношение на възникването или развитието на нарушения в глюкозния метаболизъм. Това го прави универсално средство в континуума на сърдечно-съдовите изменения и затова е заслужил ролята на представител на ACE-инхибиторите в комбинирания медикамент Polypil за въздействие върху глобалния сърдечно-съдов риск.

Историята на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) започва в средата на 60-те години, когато Sergio Ferreira открива, че отровата на змията *Bothrops jararaca* блокира инактивацията на брадикинина.¹ На базата на тази отрова се изолира и първият тестван в клинични условия пептид, teprotide. През 70-те години Welch, Cushman и съпр.² изолират няколко субстанции на базата на карбоксипептидаза А, които имат способността да блокират ACE. В крайна сметка изборът пада на медикамента каптоприл през 1977 г., който съдържа сулфхидрилна група, която не се оксидира в стомашно-чревния тракт. През 1980 г. се появява и първият ACEи, който не съдържа сулфхидрилна група – еналаприл.³

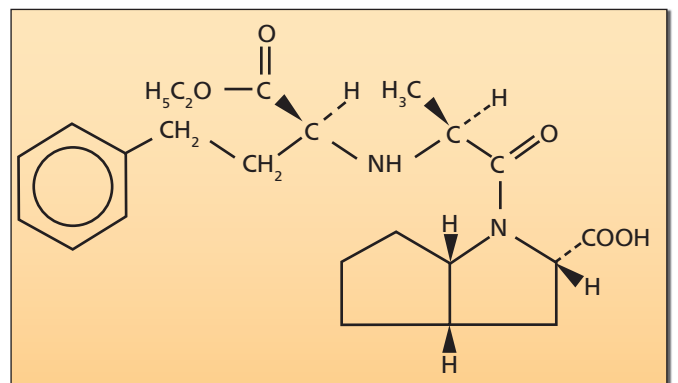
Рамиприл химически представлява дериват на 2-аза-бицикло-[3.3.0]-октано-3-карбоксилната киселина. Структурната ѝ формула е представена на фиг. 1. В черния гроб по ензимен път той се превръща в активния си диациден метаболит рамиприлат чрез отцепване на естерната група. Рамиприлатът е несвързващ сулф-

хидрилна група ACEи, който притежава 6 пъти по-голяма ACE-инхибираща активност от прекурсора си.

Степената на абсорбция е 50–60% и не се влияе значително от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт. След перорално приложение Ramipril достига пикова плазмена концентрация 2–4 часа след приема. Свързва се с плазмените протеини около 73%, а активният метаболит рамиприлат – около 56%.

Елиминирането на Ramipril и неговия метаболит става чрез бъбреците в около 60%, а около 40% се извеждат чрез изпражненията. Абсолютната бионаличност е съответно 28% и 44% при сравнение на 5 mg орален Ramipril със същата доза, но приложена венозно.

Плазмените концентрации на Ramipril намаляват трифазово: начално снижение, явна елиминационна фаза и крайна елиминационна фаза. Първоначалното бързо спадане на концентрацията, което включва разпределението в голям периферен компартимент и последвало свързване с плазма и тъканния ACE, има полуживот 2–4 ч. Поради здравето си свързване с ACE и бавното му отделяне от ензима, рамиприлат има две елиминационни фази. Очевидната елиминационна фаза отговаря на клирънс на рамиприлат и е с полуживот 9–18 ч. Крайната фаза на излъчване има дълъг полуживот (>50 ч.) и вероятно представлява свързване/дисоциация на комплекса Ramipril/ACE. Тя не участ-



Фиг. 1. Формула на Ramipril

ва в акумулирането на лекарството. След множество дневни дози на Ramipril 5–10 mg полуживотът му в терапевтични граници е 13–17 ч.

След еднократно дозиране постоянни плазмени концентрации се достигат след четвъртата доза. При болни с креатининов клиърънс под 40 ml/min/1,73 m² пиковите концентрации на рамиприлата приблизително се удвояват. При многодозови режими общото излагане на действието на рамиприлат (AUC) при тези болни е 3–4 пъти по-голямо, отколкото при болни с нормална бъбречна функция. Отделянето на Ramipril, рамиприлат и техните метаболити чрез урината се затруднява при болни с потисната бъбречна функция. При нарушение в чернодробната функция превръщането на рамиприл в рамиприлат се забавя, вероятно поради намаление на активността на чернодробните естерази, и плазмените нива на рамиприл се покачват трикратно. Пиковите концентрации на рамиприлата обаче не се различават от тези при нормална чернодробна функция и ефектът на дадена доза върху плазмения АСЕ не се променя.

Едно от предимствата на Ramipril е, че той потиска повече тъканната РАС в органите и съдовете, отколкото общата ензимна система. На тъканното действие в сърцето, например, се дължат благоприятните хемодинамични и метаболитни ефекти при сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), като артериална хипертония (АХ) и сърдечна недостатъчност (СН), както и редуцирането на левокамерната (ЛК) хипертрофия, които притежават АСЕу. В съдовата стена инхибицията на АСЕ води не само до снижение на артериалното налягане (АН), но и до намаление на индуцираната от хипертонията съдова хипертрофия.⁴

Ramipril е АСЕу, който е показал своите качества при лечението на много болни с различни клинични изяви.

Ramipril при артериална хипертония (АХ)

Ramipril ефективно намалява АН при мъже и жени на средна възраст с лека до умерена АХ средно с 13,8 mmHg за систолното АН (САН) и със 7 mmHg за диастолното АН (ДАН), независимо дали е използван оригинален или генеричен препарат.⁵ След 8 седмици лечение в доза 5–10 mg Ramipril нормализиране на САН са постигнали 41% и на ДАН 32% от участниците, като в допълнение е наблюдавано сигнификантно снижение на скоростта на пулсовата вълна (PWV). Подобни резултати при лечение на АХ наблюдават и други автори.^{6,7} Спадането на АН е видно както при сравнение с плацебо,⁸ така и в сравнение с други антихипертензивни средства – диуретици,^{9,10} блокери на калциевите канали,¹¹ други АСЕу,¹² бета-блокери,¹³ ангиотензин-рецепторни блокери,¹⁴ директен ренинов инхибитор¹⁵ и т. н. Препаратът е ефективен при приложение веднъж дневно сутрин, а дори повече при приемане вечер преди лягане с контрол на АХ до 65%.¹⁶

Ramipril и сърдечна недостатъчност

АСЕ-инхибиторите са основен клас медикаменти, за който има убедителни доказателства, че подобряват прогнозата при болни със застойна СН и затова влизат във всички съвременни ръководства за лечение на това състояние.¹⁷ Част от доказателствата за благоприятния ефект при тези болни е свързан с използването на Ramipril. В голямото проучване AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) 2006 болни, преживели остър миокарден инфаркт (ОМИ) и с прояви на СН след това, са рандомизирани да получават Ramipril 5 mg два пъти дневно или плацебо заедно с останалата стандартна терапия.¹⁸ След средно 15 месеца на наблюдение болните на АСЕу имат с 27% по-малко смъртни случаи (95% CI=11–40%, p=0.002) и с 19% по-малко общо инциденти, което включва смъртни случаи, тежка/резистентна СН, ОМИ и мозъчен инсулт, 95% CI=5–31%, p=0.008. Ramipril намалява честотата на внезапната сърдечна смърт с 30% (95% CI: 8–47%; p=0.011) и несигнификантно тази от циркулаторна недостатъчност с 18% (95% CI=41% до -14%; p=0.237), без да повлиява заболяемостта от ОМИ или мозъчен инсулт.¹⁹

АСЕ-инхибиторът забавя прогресията до тежка резистентна СН, въпреки по-големия брой пациенти в риск – RRR 23%; 95% CI 5–39%, p=0.017. Благоприятните ефекти на Ramipril при тези болни се запазват и след по-продължително проследяване. Общо 603 болни от това проучване във Великобритания (AIREX)²⁰ са изследвани за виталния им статус след 3 г., средно 59 месеца, и се установява редукция на общата смъртност с 36% (95% CI=15–52%, p=0.002). Абсолютното намаление на смъртността е с 11.4%, което означава 114 допълнително преживели 5 години болни на 1000 лекувани болни за средно 12.4 месеца. Успехите, постигнати в проучването AIRE, дават основание да се разшири виждането за положителния ефект на Ramipril и при болни с ИБС след реваскуларизиционни процедури и потисната левокамерна помпена функция.²¹ Рандомизирани са 159 болни с препроцедурна стабилна ангина

Краен изход (%)	Ramipril (n=4645)	Плацебо (n=4652)	RR (95% CI)	p
ОМИ, моз. инсулт или смърт от ССЗ	651 (14.0)	826 (17.8)	0.78 (0.70–0.86)	<0.001
Смърт от ССЗ	282 (6.1)	377 (8.1)	0.74 (0.67–0.87)	<0.001
Смърт от ССЗ	459 (9.9)	570 (12.3)	0.80 (0.70–0.90)	<0.001
Миокарден инфаркт	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56–0.84)	<0.001
Мозъчен инсулт				
Смърт от неvascularна причина	200 (4.3)	192 (4.1)	1.03 (0.85–1.26)	0.74
Смърт от каквато и да е причина	482 (10.4)	569 (12.2)	0.84 (0.75–0.95)	0.005

Табл. 1. Честота на първични крайни изходи и смъртност в групата на Ramipril и на плацебо, релативен риск (RR) с 95% интервал на доверителност (CI) и ниво на значимост p в проучването HOPE

пекторис, но с ФИ на ЛК от 30% до 50%, които са проследени за средно 33 месеца. Ramipril намалява риска от възникване на сърдечна смърт, ОМИ и клинично изявление на СН с 58%, 95% CI 7–80%, $p=0.031$.

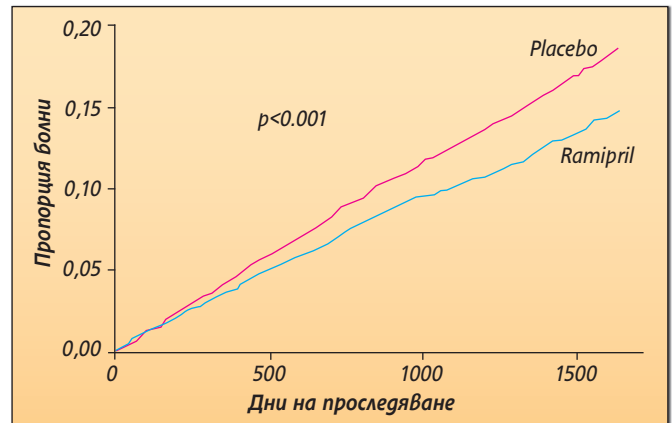
Тези резултати са еднакви в отделните подгрупи на болни с ФИ под и над 40% и независимо от вида на реваскуларизационната процедура – АКБ или ПКИ. В мета-анализ на 5 отделни проучвания се доказва, че Ramipril в доза 1.25–20 mg намалява, макар и несигнификантно, смъртността и болестността при болни с хронична СН и значително подобрява качеството на живот, изразено чрез техния функционален клас и физически капацитет на базата на трегмил стрес-тест.^{21a} Благоприятни ефекти има и приложението на Ramipril и при болни със запазена ЛК помпена функция,²² при които след 52-седмично лечение с ACEи и диуретик се подобряват показателите на диастолната функция на ЛК, въпреки липсата на ефект върху симптомите, ЛК фракция на изтласкване (ФИ) и ЛК размери. Биохимичният маркер за СН NT-про-BNP значимо намалява след приложеното лечение с Ramipril при тази група възрастни болни, което е белег на подобрене в неврохуморалния статус на болните. Има съобщения и за това, че Ramipril е подобър при лечение на по-възрастни болни със СН, отколкото класически ACE-инхибитори, като еналаприл и каптоприл, по отношение на смъртността.²³

Всички тези убедителни резултати дават основание на различните комитети за изготвяне на препоръките за лечение на остра и обострена хронична СН да включат Ramipril като основен ACE-инхибитор в дози 2.5 mg веднъж дневно до 2 по 5 mg дневно.¹⁷

Ramipril и сърдечно-съдов риск

Спецификата в действието на ACE-инхибиторите, и в частност на тъканно специфичния Ramipril, поставя хипотезата за евентуално благоприятно действие на медикамента при болни с висок риск от ССЗ, независимо от ефектите му върху АН. Проучването HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) дава убедителен отговор на повдигнатите въпроси.²⁴ В това мащабно проучване са включени общо 9541 участника на възраст над 55 години, с висок сърдечно-съдов риск – анамнеза за ИБС (80%), като над половината са преживели и ОМИ, мозъчен инсулт (11%), периферна артериална болест (43%), захарен диабет (38%) плюс поне още един рисков фактор за ССЗ (АХ в 47%, повишен общ холестерол в 65%, нисък HDL-холестерол в 18%, тютюнопушене в 14% или наличие на микроалбуминурия в 21%). След встъпителен период от 10–14 дни 4645 пациенти са рандомизирани да получават 10 mg Ramipril веднъж дневно, а 4652 – плацебо.

Проучването е планирано да продължи 3,5 години, но е удължено до 5 години. Първичната крайна цел е била СС смъртност, ОМИ и мозъчен инсулт. Изходното АН е било 139/79 mmHg и спада до 136/76 mmHg в



Фиг. 2. Kaplan-Meier крива на честотата на първични крайни събития в проучването HOPE – СС смъртност, нефатални МИ или мозъчен инсулт

Краен изход (%)	Ramipril (n=4645)	Плацебо (n=4652)	RR (95% CI)	p
Вторични цели				
• Реваскуларизация	742 (16.0)	852 (18.3)	0.85 (0.77–0.94)	0.002
• Хоспит. за НАП	554 (11.9)	565 (12.1)	0.98 (0.87–1.10)	0.68
• Усложнения от ЗД	299 (6.4)	354 (7.6)	0.84 (0.72–0.98)	0.03
• Хоспит. за СН	141 (3.0)	160 (3.4)	0.88 (0.70–1.10)	0.25
Други събития				
• Сърдечна недостатъчност	417 (9.0)	535 (11.5)	0.77 (0.67–0.87)	<0.001
• Сърдечен арест	37 (0.8)	59 (1.3)	0.62 (0.41–0.94)	0.02
• Влошаване на ангина	1107 (23.8)	1220 (26.2)	0.89 (0.82–0.96)	0.004
• Новооткрит ЗД	102 (3.6)	155 (5.4)	0.66 (0.51–0.85)	<0.001
• НАП с ЕКГ промени	175 (3.8)	180 (3.9)	0.97 (0.79–1.19)	0.76

Табл. 2. Честота на вторични крайни събития и други събития в групата на Ramipril и на плацебо, релативен риск (RR) с 95% интервал на доверителност (CI) и ниво на значимост p в проучването HOPE

края на проучването в групата на Ramipril, без да се промени в плацебо-групата. Независимо от минималното намаляване на АН, се отчита значимо спадане на честотата на първичния краен изход с 22%, 95% CI 0.70–0.86 (фиг. 2), както и на общата смъртност с 16% (табл. 1). Подобен е благоприятният ефект на Ramipril и за други СС инциденти, с изключение на нестабилната ангина пекторис и хоспитализациите за СН, където се вижда същата тенденция, но без статистическа значимост (табл. 2). Ползите от ACEи са независими от възрастта, наличието или отсъствието на АХ, на микроалбуминурия, на ИБС или МИ, от изходната ФИ или от провежданото предходно медикаментозно лечение. Благоприятният ефект на Ramipril е налице още през първата година, става значим на втората и се запазва до 5 година на наблюдение. В заключение изследователите обобщават, че лечението на 1000 болни с Ramipril в продължение на 4,5 години ще предотврати около 150 неблагоприятни събития при 70 високорискови болни.

Подобен е благоприятният ефект на Ramipril и при приложението му при подгрупа от 3577 болни със ЗД –

намалява се рискът от първична СС крайна цел с 25% (95% CI=12–36%, $p=0.0004$), на МИ с 22% (6–36%), на мозъчен инсулт с 33% (10–50%) и на СС смърт с 37% (21–51%).²⁵ Общата смъртност намалява с 24% (8–37%), честотата на реваскуларизацията със 17% (2–30%), а явната нефропатия е по-рядка с 24% (3–40, $p=0.027$) в групата на лечение с Ramipril 10 mg.

След корекция за разликата в САД (2.4 mmHg) и В ДАН (1.0 mmHg) Ramipril все още снижава риска от първично крайно събитие с 25% (95% CI=12–36%, $p=0.0004$). В по-късни съобщения изследователите установяват, че Ramipril 10 mg намалява риска от внезапна сърдечна смърт с 19% и от успешно ресусцитирана камерна аритмия с 35%,²⁶ но не и от предсърдно мъждене,²⁷ намалява ЛК хипертрофия,²⁸ забавя сигнификантно прогресията на каротидна атеросклероза с около 0.009 мм годишно.²⁹

Проучвания на биомаркерите на възпалението и атеросклерозата показва, че вещества като Nt-proBNP, разтворима интрацелуларна адхезионна молекула-1, микроалбуминурия, интерлевкин-1-рецепторни антагонисти и фибриноген имат връзка с първичната крайна цел на проучването, но само първата субстанция има допълнителна значима прогностична стойност.³⁰ Същата доза Ramipril, приложена за 12 седмици, намалява С-реактивния протеин, маркер или рисков фактор на атеросклерозата, с 21% в сравнение само с 13% при плацебо.³¹

Благоприятните ефекти върху болестността и смъртността от ССЗ, наблюдавани от приложението на 10 mg Ramipril при болни с висок риск в проучването HOPE, са дали основание да се сравнят действието на Ramipril 10 mg, Telmisartan 80 mg или комбинацията от тях в най-голямото проучване с ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial). Участниците в тази мащабна програма са съзнателно подбрани да приличат на тези от HOPE по редица показатели – възраст, висок СС риск, наличие на бъбречно засягане при ЗД и т. н.³² В ONTARGET са рандомизирани 25 620 болни в три рамена на АСЕи, АРБ или комбинация. Преобладават мъжете – 73%, 85% са с налично ССЗ, над две трети са с АХ и 38% имат ЗД.

Първичното крайно събитие е сходно с това на HOPE, като е добавена само хоспитализация за СН. Резултатите след средно 56 месеца проследяване не показват разлика между приложените лечебни схеми както по отношение на СС риск (фиг. 3), така и по отношение на редица други събития (табл. 2). Прави впечатление по-голямата честота на бъбречни усложнения в рамото на комбинирана терапия, което заедно с по-честите епизоди на хипотония и синкопи и по-честата хиперкалиемия дава основание да се направи извод, че комбинацията на АРБ с АСЕи не се препоръчва за рутинно лечение при високорискови болни със или без АХ.

Ramipril и захарен диабет

Приложението на Ramipril 10 mg намалява риска от възникване на ЗД с 34% след 7,1 години на наблюдение в проучването HOPE (95% CI 0.46–0.95).³³ Това повдигна въпроса доколко приложението на този АСЕи има място при болни със ЗД за профилактика или забавяне на усложненията. За съжаление, проучването DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) не потвърди превантивния ефект на Ramipril за възникване на ЗД. В това проспективно наблюдение 5 269 мъже и жени с нарушен въглероден толеранс са рандомизирани да получават 15 mg Ramipril или плацебо или 8 mg rosiglitazone или плацебо за период от 3 години.³⁴ АСЕи не намалява риска от ЗД или смърт в сравнение с плацебо – RR 0.91, 95% CI 0.81–1.03, въпреки че сигнификантно повече воду го нормогликемия – RR 1.16, 95% CI 1.07–1.27. Никои от двата препарата не снижава честотата на кардиореналните събития, като rosiglitazone увеличава честотата на СН и намалява свързаната със ЗД бъбречна увреда.³⁵ Ramipril в доза 1,25 mg намалява прогресията на микроалбуминурия и воду го регресия от протеинурия към микроалбуминурия при болни със ЗД тип на перорално лечение,³⁶ което се потвърждава и от други автори.^{37, 38} Този АСЕи предпазва по-добре от нарушения в глюкозния метаболизъм, отколкото амлодипин и метопролол, при лечение на АХ при афроамериканци с бъбречно засягане.³⁸

ИЗХОД	Ramipril, n=8576 (%)	Telmisartan, n=8542 (%)	Комбинация, n=8502 (%)	Risk ratio (95% CI), telmisartan срещу ramipril	Risk ratio (95% CI), комбинирана терапия срещу ramipril
СС смъртност (МИ/ИНСУЛТ) Хоспитализация за СН	16.5	16.7	16.3	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
СС смъртност/МИ/ИНСУЛТ	14.1	13.9	14.1	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.93–1.09)
МИ	4.8	5.2	5.2	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
ИНСУЛТ	4.7	4.3	4.4	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
Хоспитализация за СН	4.1	4.6	3.9	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
СС смъртност	7.0	7.0	7.3	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Обща смъртност	11.8	11.6	12.5	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)
Бъбречна недостатъчност	10.2	10.6	13.5	1.04 (0.96–1.14)	1.33 (1.22–1.44)

Табл. 3. Различни крайни събития в проучването ONTARGET, релативен риск на сравнението Telmisartan-Ramipril и на комбинацията спрямо Ramipril

Ramipril и бъбречно увреждане

Ramipril в дневна доза 5–10 mg забавя уринната албуминова екскреция толкова ефективно, колкото и losartan 10–20 mg при болни със ЗД и АХ.⁴⁰ Наблюдението на 352 болни с протеинурия от недиабетно естество в проучването REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) показва, че приложението на Ramipril води до забавяне на снижението на гломерулната филтрация и до намаляване на протеинурията, особено при загуба на белтък над 3 g/L, в степен, по-голяма от очакваната само на базата на понижаването на АН.^{41, 42}

Тази благоприятна тенденция за запазване на бъбречната функция не се променя значимо след добавяне на калциев антагонист.⁴³ Във вече споменатото проучване сред афроамериканци Ramipril е постигнал с 22% по-добър клиничен резултат на забавяне на снижението с 50% или повече на гломерулната филтрация, отколкото лечението на АХ с метопролол или амлодипин, въпреки липсата на разлика в скоростта на това снижение.⁴⁴

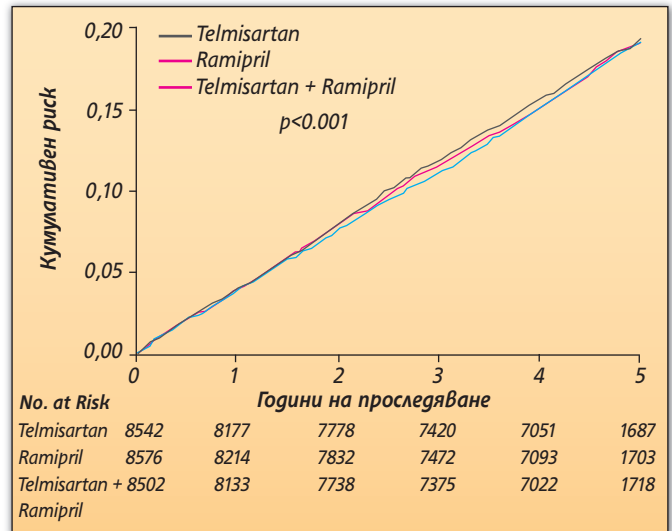
Всички изброени в направения по-горе анализ ползи от приложението на Ramipril за лечение и превенция на ССЗ дават основание на създателите на комбинация профилактичен медикамент Polypill (Polysar) да го включат като едно от антихипертензивните средства и като единствен представител на АСЕи, заедно с тиазиден диуретик, атенолол, симвастатин и аспириин. Наскоро публикувани данни от проучването TIPS в Индия показаха, че в сравнителен анализ с отделните препарати комбинацията медикамент намалява ефективно различните компоненти на рисковите фактори не по-зле от приложените самостоятелно лекарствени средства и може да е ефикасно средство за намаляване на общия сърдечно-съдов риск.

Заключение

Ramipril, приложен в различни дози от 1.25 до 20 mg, е ефективен АСЕ-инхибитор, който постига:

- ефективно и бързо снижение на артериалното налягане, сравнимо с други антихипертензивни медикаменти;
- органна протекция на сърце, бъбрек и мозък;
- ефективно намалява СС инциденти при болни с висок СС риск;
- остава основно средство за лечение на СН;
- известно намаляване на хипергликемията и протекция на нововъзникнал ЗД;
- намаление на значителна част от биомаркерите на възпалението и факторите на атеросклерозата;
- използва се в комбинация медикамент Polysar за едновременно въздействие на глобалния СС риск.

Въз основа на доказателствата можем да заявим, че Ramipril е „универсалния боец“ на АСЕ-инхибицията в борбата със ССЗ.



Фиг. 3. Kaplan-Meier криви на първична комбинация в ONTARGET – Ramipril vs. Telmisartan vs. комбинация

Книгопис

1. Ferreira, S. H., Bartelt, D. C., Greene, L. J. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* 1970; 9:2583–2593.
2. Cushman, D. W., Cheung, H. S., Sabo, E. F., Ondetti, M. A. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry* 1977; 16:5484–5491.
3. Patchett, A. A., Cordes, E. H. The design and properties of N-carboxyalkyl dipeptide inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1985; 57:1–84.
4. Unger T, Gohlke P. Tissue renin-angiotensin systems in the heart and vasculature: possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1990; 65:31–101.
5. Kim SH, Chung WY, Zo JH, et al. Efficacy and tolerability of two formulations of ramipril in Korean adults with mild to moderate essential hypertension: an 8-week, multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group noninferiority trial. *Clin Ther* 2009; 31:988–998.
6. Stumpe KO, Overlack A, Kolloch R, et al. Effects of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with essential hypertension. *Klin Wochenschr* 1986; 64:558–562.
7. Mroczek WJ. Efficacy and safety of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, vs. enalapril in essential hypertension: a multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18, Suppl 2:S147–S149.
8. Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *Am J Cardiol* 1987; 59:110D–114D.
9. White WB, Cleveland JM, Roller RL; Ramipril-Hydrochlorothiazide Study Group. Utility of semiautomatic clinic and 24-h ambulatory blood pressure measurements to evaluate combination therapy: the Ramipril-Hydrochlorothiazide Hypertension trial. *J Hum Hypertens* 2008; 22(8):559–568.
10. Roman MJ, Alderman MH, Pickering TG, Pini R, Keating JO, Sealey JE, Devereux RB. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1998; 11:387–396.
11. Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59:115D–120D.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.